



Tasa de supervivencia a cinco años en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple y sus factores asociados, en una institución prestadora de servicios de salud de Medellín entre 2013 a 2021

Five-year survival rate in patients diagnosed with multiple myeloma and its associated factors in a health care provider institution in Medellin between 2013 to 2021.

Jeniffer Cuervo García

Tesis de maestría presentada para optar al título de Magíster en Microbiología

Asesor

Patricia Elena Jaramillo Arbeláez, Magíster (MSc) en Microbiología

Laura Díaz Correa, Especialista (Esp) en Hematología

Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas, Especialista (Esp) en Hematología

Jorge Emilio Salazar Flores , Doctor (PhD) en Epidemiología

Universidad de Antioquia
Escuela de Microbiología
Maestría en Microbiología
Medellín, Antioquia, Colombia

2023

Cita	Cuervo García J, Jaramillo Arbeláez PE, Díaz Correa L, Gálvez Cárdenas KM, Salazar Flórez JE
Referencia	Cuervo García J, Jaramillo Arbeláez PE, Díaz Correa L, Gálvez Cárdenas KM, Salazar Flórez JE. Tasa de supervivencia a cinco años en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple y sus factores asociados, en una institución prestadora de servicios de salud en Medellín entre 2013 a 2021. [Tesis de maestría]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2023.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Maestría en Microbiología, Cohorte IX.

Grupo de Investigación Hematopatología Molecular.

Centro de Investigación y Extensión Escuela de Microbiología.



Biblioteca Carlos Gaviria Díaz

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

RESUMEN

Introducción: el mieloma múltiple es una neoplasia clonal de células B, que se presenta por la acumulación de células plasmáticas neoplásicas en la médula ósea. Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (~15%), responsable de casi el 20% de todas las muertes relacionadas con neoplasias hematológicas; la mediana de supervivencia es de aproximadamente 6 a 7 años. **Objetivo:** evaluar la tasa de supervivencia a cinco años en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple y sus factores asociados, en un hospital de tercer nivel de complejidad. **Materiales y métodos:** estudio de cohorte retrospectivo, en el que se seleccionaron 38 historias clínicas entre los años 2013 a 2017, de las cuales 21 (55,3%) pertenecían a mujeres y 17 (44,7%) a hombres diagnosticados con mieloma múltiple. La mediana de supervivencia global fue de 59,2 meses y la supervivencia libre de progresión fue de 34 meses. Al correlacionar las variables clínicas y de laboratorio con la supervivencia, se observó que el porcentaje de células plasmáticas tuvo una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia. **Conclusión:** Las variables que presentaron un valor importante al predecir la supervivencia en el modelo de regresión lineal múltiple fueron el porcentaje de células plasmáticas, el trasplante de médula ósea y la edad.

Palabras clave: Mieloma múltiple. Supervivencia global. Supervivencia libre de progresión.

Key words: Multiple myeloma. Overall survival. Progression-free survival

Introducción

El mieloma múltiple es un trastorno proliferativo clonal de células plasmáticas citogenéticamente heterogéneo, se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células plasmáticas monoclonales en la

médula ósea que conduce a la sobreproducción de inmunoglobulinas o cadenas de inmunoglobulinas intactas no funcionales, conocidas como paraproteína monoclonal o proteína M. La acumulación de estas inmunoglobulinas y la interacción de las células plasmáticas monoclonales aberrantes con otras células en la médula ósea conducen a una serie de problemas que incluyen anemia, lesiones óseas, hipercalcemia, insuficiencia renal (CRAB, su sigla en inglés por calcium, renal, anemia, bone)^{1,2,3}.

Casi todos los pacientes con mieloma múltiple evolucionan desde un estadio premaligno asintomático denominado gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS). MGUS está presente en más del 3 % de la población mayor de 50 años y progresa a mieloma múltiple a una tasa del 1 % por año. Dado que la MGUS es asintomática, más del 50 % de las personas a las que se les diagnostica MGUS han tenido la afección durante más de 10 años antes del diagnóstico clínico. En algunos pacientes, se puede reconocer clínicamente una etapa premaligna intermedia asintomática pero más avanzada denominada mieloma múltiple latente (SMM)^{1,2}.

El diagnóstico de mieloma múltiple requiere ≥ 10 % de células plasmáticas clonales en médula ósea o un plasmocitoma comprobado por biopsia, más evidencia de uno o más eventos definitorios de mieloma múltiple: características CRAB relacionadas con el trastorno de células plasmáticas, plasmocitosis clonal de la médula ósea ≥ 60 %, proporción de cadenas ligeras libres involucradas/no involucradas en suero ≥ 100 o >1 lesión focal en la resonancia magnética².

La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años³, en tanto que la mediana de supervivencia es de 6 a 7 años².

En el año 2018 se reportaron 159.985 casos nuevos de mieloma múltiple en todo el mundo (aproximadamente el 0,9% de todos los cánceres) y el 1,1% de todas las muertes por cáncer, que equivalen a 106.105 casos⁴. Según

datos de GLOBOCAN, en Colombia se presentaron 1.323 nuevos casos y 806 muertes relacionadas con mieloma múltiple en el año 2018⁴.

El pronóstico de estos pacientes es muy heterogéneo. Para su evaluación se tienen los sistemas de estadificación, entre los cuales el más utilizado es el sistema de estadificación internacional (ISS), introducido por Greipp et al.⁵, que consta de tres estadios: estadio I (mediana de supervivencia, 62 meses), estadio II (mediana de supervivencia, 44 meses) y estadio III (mediana de supervivencia, 29 meses), y se determinan según niveles de beta2- microglobulina (S β 2M) y albúmina sérica. Para crear una medida de pronóstico más sólida, el ISS fue revisado (R-ISS) en 2015, y se agregaron medidas de riesgo genético, como mutaciones *t(4; 14)*, *t(14;16)* y *del(17p)*, además de lactato deshidrogenasa como marcador sustituto adicional^{3,6-8}.

Las aberraciones citogenéticas específicas tienen distintos patrones de asociación en pacientes con MM, lo que permite la subclasificación citogenética de la enfermedad. Estas aberraciones citogenéticas llevan a la desregulación de la proliferación celular y un alto nivel de inestabilidad cromosómica que conducen a una rápida progresión de esta neoplasia. Algunas mutaciones que proporcionan un valor pronóstico adicional en pacientes con mieloma múltiple son: *t(14;20)* pronóstico de alto riesgo, *amp(1q)*, *delección cariotípica del 13*, hipodiploidía pronóstico de riesgo intermedio, e hiperdiploidía, *t(11;14)*, *t(6;14)* pronóstico de riesgo estándar^{2,7,9}.

Los estándares actuales de atención para el tratamiento del mieloma múltiple evolucionan de manera vertiginosa debido a la introducción de regímenes basados en agentes novedosos con mecanismos de acción únicos, por ejemplo, inhibidores del proteasoma, como bortezomib, carfilzomib e ixazomib; fármacos inmunomoduladores, como talidomida, lenalidomida y pomalidomida; y, más recientemente, anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD38, como daratumumab. Estos regímenes se usan ampliamente y ofrecen beneficios sustancialmente

mayores para los pacientes en términos de tasa de respuesta más alta, duración de respuesta prolongada y supervivencia⁹⁻¹³.

Pese a los enormes avances en el tratamiento del mieloma múltiple y la mejoría en los resultados de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, esta enfermedad sigue siendo un desafío¹³⁻¹⁵. A medida que se dispone de nueva evidencia, un consenso sobre determinada terapia para un cáncer puede cambiar, y esto se observa con frecuencia en el mieloma múltiple debido a sus bajas tasas de supervivencia, fuera de seguir siendo una enfermedad incurable^{3,16}.

En los últimos años, se han identificado factores tales como estado socioeconómico, acceso al tratamiento, sistemas de atención médica, patrones demográficos y manejo del paciente, que contribuyen a que las tasas de supervivencia difieran entre regiones, por lo que es importante contar con datos epidemiológicos nacionales¹⁷⁻

²⁰. Es así como, Fiala et al.¹⁷ afirman que, en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, la mediana de supervivencia global fue de 62,8 meses para aquellos de estrato socioeconómico alto, en comparación con 53,7 meses y 48,6 meses para los de estratos medio y bajo, respectivamente. A su vez, Peña et al.¹⁹ quienes publicaron resultados obtenidos de pacientes con mieloma múltiple elegibles para trasplante, en instituciones de salud públicas y privadas de países de América Latina, donde la supervivencia global a 5 años fue del 45% en instituciones de atención pública frente al 80% en instituciones de atención privada, reportaron una mediana de supervivencia global de 56 meses vs. no alcanzada, respectivamente (p < 0,0001).

Las evaluaciones de las tasas de supervivencia han llevado a identificar fallas en los sistemas de salud, así como a revelar la inequidad de la atención en salud^{19,21}. Por consiguiente, son un punto clave para determinar la eficacia de los tratamientos actuales y el desarrollo de los mismos^{21,22}. Los

estudios sobre supervivencia del mieloma múltiple contribuyen al cambio de pautas y recomendaciones en el manejo terapéutico del paciente a partir de debates consensuados, utilizados para capacitación y educación continua acerca de los tratamientos²³. Un ejemplo de ellos es el desarrollo de las terapias de mantenimiento más largas y menos intensivas, que retrasan la progresión de la enfermedad y prolongan la respuesta al tratamiento^{24,25}, así como el uso de terapias específicas, incluso casi personalizadas^{21,22}.

En Colombia, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión del mieloma múltiple están en proceso de conocimiento y lo mismo sucede con el efecto que tienen los estándares actuales del tratamiento del mieloma múltiple en la tasa de supervivencia.

En diciembre del 2021 se publicó el estudio de la serie multicéntrica más grande reportada hasta el momento en Colombia, el “Registro Colombiano de Neoplasias Hematológicas” —RENEHOC, el cual es un registro observacional multicéntrico bidireccional (retrospectivo y prospectivo) de neoplasias hematológicas en el país²⁶. En este informe se analizaron los pacientes con mieloma múltiple incluidos hasta julio de 2020. Las conclusiones de esta publicación concuerdan con la realidad mundial en lo que respecta al mieloma múltiple y quienes lo padecen^{27,28}.

Lo observado en estudios relacionados con la tasa de supervivencia del mieloma múltiple indican que esta no solo se debe evaluar en el ámbito poblacional, sino también desde un contexto más específico, llevándolo, incluso, al plano institucional. Se ha evidenciado que las tasas de supervivencia cambian de acuerdo con las ciudades evaluadas, pero también con las instituciones participantes^{21,23,24}.

Lo anterior justifica la realización de estudios que permitan enriquecer la información sobre las condiciones de los pacientes con mieloma múltiple en el contexto colombiano, que, además, faciliten la identificación de posibles cambios que lleven

a una mayor supervivencia de estos pacientes, y que, incluso, puedan ser una base para generar intervenciones sobre factores modificables en el manejo del paciente con mieloma múltiple.

Entendiendo la importancia de obtener información veraz sobre el comportamiento de los factores pronósticos, y de cómo su aparición afecta la esperanza de vida del paciente, al igual que comprendiendo el alcance de obtener información efectiva dirigida al tratamiento como medida que prolonga la vida y aporta de forma positiva a la resolución de la enfermedad, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las tasas de supervivencia global y libre de progresión a cinco años en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple y sus factores asociados, en una institución prestadora de servicios de salud en Medellín entre los años 2013 a 2021?

El objetivo propuesto para dar respuesta a la anterior pregunta es evaluar la tasa de supervivencia a cinco años en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple y sus factores asociados en una institución prestadora de servicios de salud de Medellín.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el cual se incluyeron 105 historias clínicas de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple. Después de aplicar los criterios de elegibilidad se seleccionaron 38 historias clínicas de pacientes diagnosticados de *novo* con mieloma múltiple.

Los criterios de inclusión que se aplicaron para la selección de las historias clínicas fueron: pacientes con diagnóstico de *novo* de mieloma múltiple que ingresaron a la institución prestadora de servicios de salud en Medellín, durante los años 2013 al 2017. Se excluyeron las historias clínicas que no presentaron la información requerida para estimar las tasas de supervivencia, como fechas de: diagnóstico de MM, respuesta al

tratamiento, día cero del trasplante, recaída y muerte.

De igual forma, se realizó un acuerdo de confidencialidad con la institución y se obtuvo el aval del comité de ética de investigación de la entidad.

Se recolectó información sociodemográfica (edad y sexo), y variables clínicas, (fecha de diagnóstico, comorbilidad, criterios CRAB, fecha de inicio de los síntomas, ISS, compromiso extramedular, tipo de tratamiento según terapia de primera línea, trasplante de progenitores hematopoyéticos, tipo de respuesta al tratamiento y muerte). En cuanto a las pruebas de laboratorio, se obtuvieron los valores de hemoglobina, creatinina, calcio, albúmina, lactato deshidrogenasa, S β 2M, recuento de células plasmáticas en el mielograma y la biopsia. También se recolectó información de variables citogenéticas y moleculares como *t(4;14)*, *t(14;16)*, *p53*, amplificación *1q21* y *t(11;14)*.

El período de seguimiento se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha en que el paciente fue diagnosticado con mieloma múltiple, hasta la recaída y/o muerte del mismo (seguimiento por un periodo de cinco años).

Para garantizar que las variables que se usaron en el estudio estuvieran debidamente diligenciadas en la base de datos, se contó con el control de la introducción de la información por parte de una segunda persona, la cual revisó la base de datos para identificar posibles errores en la digitación; esto se llevó a cabo sobre una muestra del 10% de los registros.

Las variables sociodemográficas y clínicas se describieron a través de estadísticas descriptivas, tales como frecuencias absolutas y relativas y medidas de resumen, según la naturaleza de la variable.

Para evaluar las tasas de supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier. A su vez, la correlación de la supervivencia con el estadio de ISS se analizó mediante un análisis de logrank. Se hicieron comparaciones bivariadas por medio de la prueba t para diferencia de promedios en muestras independientes o la U de Mann-Whitney según la distribución de

la variable. Igualmente, se relacionaron variables por la prueba Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Las variables relacionadas a nivel bivariado se incluyeron en un modelo de regresión de COX para estimar la posible relación entre la tasa de supervivencia con diferentes variables. Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple con el fin de predecir la supervivencia global; dicho modelo cumplió con los supuestos esperados. Para todos los análisis se tomó un valor p de significación estadística $< 0,05$. Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico Jamovi versión 2.2.5.

Resultados

La población de estudio estuvo conformada por 38 pacientes diagnosticados de *novo* con mieloma múltiple. En cuanto a los hallazgos sociodemográficos, el 55,3% de los pacientes eran mujeres, con mediana de edad de 62,5 años, y el grupo de edad más prevalente fue de 51 a 65 años, lo que representa el 55,2% de la población. En cuanto a los resultados de laboratorio y datos clínicos, el 57,9% padecía anemia, el 42,1% hipoalbuminemia, el 18,4% insuficiencia renal y el 5,3% hipercalcemia; se observó un aumento de la lactato deshidrogenasa en el 5,26% de los pacientes. Por otro lado, la inmunoglobulina que con mayor frecuencia se observó aumentada en el momento del diagnóstico fue la IgG en un 68,4% de los pacientes.

Respecto al pronóstico, el 36,8% tuvo un ISS II y el 31,6% un ISS III (Tabla 1). Así mismo, el 92,11% de los pacientes no tenía disponible información sobre el R-ISS, el 5,26% tuvo un R-ISS II que corresponde a un riesgo intermedio y el 2,63% un R-ISS III que significa pronóstico de alto riesgo.

Tabla 1. Frecuencia de variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio.

Variable	n	%
Sexo		
Femenino	21	55,3%
Masculino	17	44,7%
Grupo de edad		
30 – 50	6	15,7%
51 – 64	21	55,2%
65 – 82	11	28,9%
Anemia		
Sí	22	57,9%
No	14	36,8%
Sin dato	2	5,2%
Insuficiencia renal		
Sí	7	18,4%
No	28	73,6%
Sin dato	3	7,9%
Tipo de inmunoglobulina		
IgG	26	68,4%
IgA	7	18,4%
Cadenas livianas	5	13,1%
Sistema de estadificación pronóstico		
ISS I	11	28,9%
ISS II	14	36,8%
ISS III	12	31,6%
Sin dato	1	2,6%

En lo concerniente a los exámenes de citogenética, se obtuvieron resultados en el 18,4% (n = 7) de los pacientes y se hallaron aberraciones citogenéticas en el 7,8% (n = 3) de ellos; un paciente presentó solamente la t(4;14), otro presentó la t(4;14) y la amp 1q, y el otro presentó la t(4;14), amp 1q e hiperdiploidia (Tabla 2).

En el manejo de la terapia, el 89,5% recibió, como tratamiento de primera línea, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (VCD), el 5,3% recibió

melfalán y prednisona, y el 2,6% recibió bortezomib, melfalán y prednisona; solo el 2,6% de los pacientes no alcanzó a recibir tratamiento para la enfermedad. Así mismo, el 50% recibió trasplante autólogo de células madre (ASCT, su sigla en inglés por autologous stem cell transplantation); estos presentaban una edad igual o inferior a 65 años al momento del diagnóstico (Tabla 2).

Con relación a la respuesta al tratamiento, se observó con mayor frecuencia una respuesta parcial en el 39,5%, muy buena respuesta parcial (VGPR su sigla en inglés por very good partial response) en el 21,0%, respuesta completa en el 15,8% y respuesta completa estricta en el 2,6%; el 2,6% fue refractario al tratamiento y el 2,6% no alcanzó a recibirlo. El 15,8% no presentaba información sobre la respuesta a la quimioterapia, en tanto que la frecuencia de recaída fue del 52,6% (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de variables clínicas y de laboratorio.

Variable	n	%
Aberraciones citogenéticas		
<i>t(4;14)</i>	1	2,6%
<i>t(4;14), amp 1q</i>	1	2,6%
<i>t(4;14), amp 1q,</i> Hiperdiploidia	1	2,6%
Respuesta al tratamiento		
Respuesta completa estricta	1	2,6%
Respuesta completa	6	15,8%
Muy buena respuesta parcial	8	21,0%
Respuesta parcial	15	39,5%
Refractario al tratamiento	1	2,6%
No recibió tratamiento	1	2,6%
Sin dato	6	15,8%

Las medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron de 59,2 y 34,0 meses, respectivamente (Figura 1). Las mujeres registraron una mediana de supervivencia global de 59,2 meses, al igual que los hombres, y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 30,3 meses para las mujeres vs. una mediana de supervivencia libre de progresión no alcanzada para los hombres.

Los pacientes con un ISS I tuvieron una mediana de supervivencia global de 59,2 meses, al igual que aquellos con un ISS III, vs. un ISS II, con una mediana de supervivencia global de 58,8 meses. Por otro lado, los pacientes que tenían un ISS I, al igual que los que tenían un ISS III, registraron una mediana de supervivencia libre de progresión no alcanzada vs. los pacientes con un ISS II, cuya mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses.

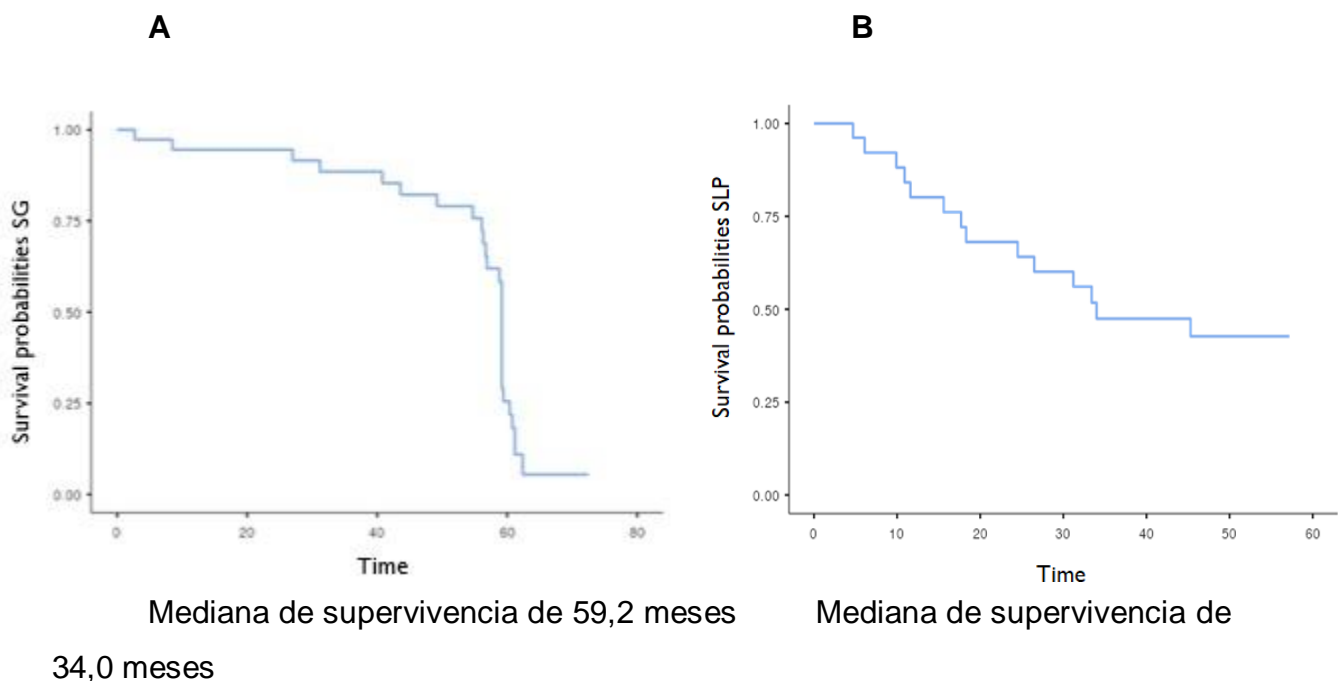


Figura 1. A: Curva de supervivencia global (SG) de pacientes con mieloma múltiple. **B:** supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes con mielomamúltiple.

La supervivencia libre de progresión en pacientes con insuficiencia renal fue mayor (52,4 meses) que la de los pacientes sin insuficiencia renal, con una supervivencia libre de progresión de 51,5 meses. En nuestro estudio, 18,4% (n = 7) tenía insuficiencia renal y, de estos, 4 (57,1%) murieron durante el periodo del seguimiento (Tabla 3).

La supervivencia global en pacientes con lactato deshidrogenasa aumentada fue de 54,3 meses, mientras que en aquellos con lactato deshidrogenasa normal fue de 59,2 meses; así mismo, la supervivencia libre de progresión fue de 26,5 meses en los pacientes que tenían lactato deshidrogenasa aumentada, en tanto que fue de 45,3 meses para quienes tenían niveles normales de dicha enzima (Tabla 3).

La mediana de supervivencia global en pacientes con IgA fue de 59 meses, al igual que para los que presentaban IgG; a su vez, la mediana de supervivencia global de los pacientes con cadenas livianas fue de 34,9 meses. Los pacientes IgG y cadenas livianas tuvieron una supervivencia libre de progresión no alcanzada frente a los pacientes con IgA, con una supervivencia libre de progresión de 32,3 meses.

La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes trasplantados fue de 59,2 meses y 34,0 meses, respectivamente; por otro lado, los pacientes no trasplantados tuvieron una supervivencia global de 56,1 meses y una supervivencia libre de progresión de 31,2 meses (Tabla 3).

Tabla 3. Supervivencia global según variables clínicas y de laboratorio.

Variable	Mediana de supervivencia (meses)
Insuficiencia renal	
Sí	52,4 meses
No	51,5 meses
Lactato deshidrogenasa	
Aumentada	54,3 meses
Normal	59,2 meses
Trasplante	
Sí	59,2 meses
No	56,1 meses

Cuando se realizó la correlación entre la supervivencia y las variables sexo, ISS, insuficiencia renal, lactato deshidrogenasa, porcentaje de células plasmáticas por biopsia, entre otras, se observó que el porcentaje de células plasmáticas por citometría de flujo fue la única que presentó diferencias estadísticamente significativas, con una p inferior a 0,05.

Se evaluó la correlación de la supervivencia global y el porcentaje de células plasmáticas por citometría de flujo; al realizar el análisis estadístico se obtuvo un coeficiente negativo; esta correlación fue estadísticamente significativa ($p = 0,036$). A su vez, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple y se encontró que el porcentaje de células plasmáticas, el trasplante de médula ósea y la edad (< 55 años o ≥ 55 años) explican la supervivencia, con un R^2 de 0,40 (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo de regresión lineal múltiple para predecir la supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple.

Variab le	Coefficiente	ES	t	p
Intercepto	39.41	11.31	3.484	0.002
Porcentaje de células plasmáticas(citometría de flujo)	-76.52	31.50	-2.429	0.023
Trasplante de médula ósea	13.79	6.38	2.161	0.041
Edad mayor a 55 años	9.05	9.63	0.939	0.357

R² = 0,405

Discusión

La mediana de edad encontrada en los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple fue de 62,5 años, similar a lo encontrado en el estudio de Palumbo et al.⁸ en el que la mediana de edad de los pacientes con mieloma múltiple (n = 4445) fue de 62 años.

Al igual que Palumbo et al.⁸ se caracterizó a los pacientes según la edad, menor o igual a 65 años o mayor a 65 años, considerando que este fue un punto en común encontrado sobre los pacientes que recibieron ASCT (\leq 65 años) y los que no recibieron ASCT ($>$ 65 años). El 73,68% de los pacientes tenían una edad menor o igual a 65 años y 26.32% eran mayores de 65 años.

En este mismo estudio se observó un mayor porcentaje en pacientes con una edad menor o igual a 65 años, lo que corresponde a un 65%; este dato es relevante si se tiene en cuenta que se compara con un estudio en el cual la población evaluada fue de 4.445 pacientes.

Por otro lado, comparado con lo reportado por Abello et al.²⁶ se observó una diferencia respecto a la edad; para dicho estudio, la mediana de edad fue de 67 años, con un 55,3% de prevalencia para mayores de 65 años.

Así mismo, se evidenció una mayor proporción de mujeres, con un 55,3 vs. 44,7% de hombres con la enfermedad. Según la literatura, el mieloma

múltiple es más común entre los hombres, como se confirma en el estudio de Abello et al.²⁶; esta diferencia podría explicarse debido a que dicho estudio se llevó a cabo en el ámbito

nacional, fue de carácter interinstitucional y el tamaño de la muestra fue representativo.

Por su parte, se observó un aumento de la lactato deshidrogenasa en un 5,26% de los pacientes; este último marcador se considera está implicado en la iniciación y el metabolismo de los tumores. Se ha informado que la lactato deshidrogenasa elevada se correlaciona con una mayor agresividad de la enfermedad, una alta tasa de proliferación y la presencia de masa tumoral²⁹.

La inmunoglobulina aumentada de mayor prevalencia en los pacientes fue la IgG, seguida de la IgA y las cadenas livianas únicamente, similar a lo encontrado en el estudio de Hungría et al.³⁰ en América Latina, en el que el 56,4% de los pacientes tenían aumentada la IgG, el 23,5% la IgA y el 16,5% las cadenas livianas solamente.

En cuanto al índice pronóstico, el 36,8% de los pacientes estuvieron clasificados con un ISS II, que corresponde a una mediana de supervivencia de 44 meses, y se considera un pronóstico intermedio, mientras que el 31,6% estuvo clasificado con un ISS III que es de mal pronóstico, y tiene una mediana de supervivencia de 29 meses. En el estudio de Hungría et al.³⁰ también se observan resultados similares en América Latina respecto al ISS, pues el 36,5% y el 34,2%, de los pacientes, respectivamente, tenían un ISS II y un ISS III.

En 2015. Palumbo et al.⁸ publicaron un estudio con datos de once ensayos internacionales (n = 4445) en el que revisaron el ISS para mieloma múltiple; en este se combinaron factores pronósticos, como ISS, aberraciones cromosómicas [*del(17p)* y/o *t(4;14)* y/o *t(14;16)*] y lactato deshidrogenasa. La combinación de estos tres marcadores en 3.060 pacientes generó las tasas de supervivencia global a 5 años. En los grupos R-ISS I, R-ISS II y R-ISS III se halló supervivencia global de 82,62, y 40%, y tasas de supervivencia libre

de progresión a 5 años de 55, 36 y 24%, respectivamente. Adicionalmente, reportaron que el R-ISS permite una mejor evaluación del pronóstico del paciente y que, aproximadamente, el 26% de los casos que evaluaron en el estudio habrían sido mal asignados a un grupo de buen pronóstico si hubieran considerado solo uno de estos tres factores. En el presente estudio, el 92,1% de los casos no tenían información sobre el R-ISS, el 5,3% tenía un R-ISS II que corresponde a un riesgo intermedio y el 2,6% un R-ISS III, que significa pronóstico de alto riesgo. En Colombia los pacientes con mieloma múltiple continúan sin estar clasificados según el R-ISS²⁶, lo cual probablemente se debe a que se presentan inconvenientes con el acceso a algunas pruebas de laboratorio, como exámenes de citogenética, los cuales siguen siendo de alto costo y, por ende, se limita su uso rutinario. Debido a esta condición no es posible realizar una comparación confiable con relación al R-ISS para los pacientes incluidos en este estudio.

En lo concerniente a los exámenes de citogenética, se obtuvieron resultados en el 18,4% (n = 7) de los pacientes, y se encontraron aberraciones citogenéticas en 7,8% (n = 3) de ellos; estos resultados concuerdan con los de Abello et al.²⁶ quienes solo pudieron realizar la caracterización del riesgo citogenético en 17,9% (n = 160) de los casos, con lo que se demuestra que la mayoría de pacientes en nuestro medio carece de dichos resultados. Tanto en el momento del diagnóstico como en la recaída, los estudios de citogenética son de vital importancia dado que los pacientes con citogenética de alto riesgo no sólo tienen peores resultados, sino que responden de forma diferente al tratamiento, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios específicos en este grupo de pacientes³¹.

En el manejo de la terapia se encontró que el 89,5% recibió como tratamiento de primera línea ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (VCD), a diferencia de lo observado en el estudio de Abello et al.²⁶, en el que el 33,8% recibió VCD, seguido de bortezomib, talidomida y dexametasona, régimen que fue instaurado en el 21,7% de los pacientes. Pese a las diferencias entre los estudios, cabe resaltar que la mayoría de pacientes

recibe regímenes de tratamiento basados en bortezomib, similar a lo publicado por Fujisawa et al.³², quienes observaron un aumento en el uso de dicho medicamento en los pacientes con mieloma múltiple.

El tratamiento del mieloma múltiple con los esquemas terapéuticos expuestos en los pacientes de este estudio, seguido del ASCT, se ha vuelto un patrón de referencia³³. Sin embargo, la edad ha sido una característica que ayuda a definir si una persona es apta para recibir algún tipo de trasplante³³. En nuestro estudio, el 50% de los pacientes que recibieron ASCT, al momento del diagnóstico tenían una edad igual o inferior a 65 años. Al respecto, Saini et al.³⁴, evaluaron 9 pacientes de 80 años o más, con mieloma múltiple, que recibieron ASCT, y demostraron que la edad por sí sola no tiene ningún efecto en los resultados tras el trasplante; de igual forma, observaron la eficacia y la viabilidad de realizarlo en pacientes mayores de 65 años, con una mortalidad relacionada con el trasplante inferior al 3 y al 4%, entre los cuales, además de ser tolerado, se reportó una supervivencia global no inferior en pacientes más jóvenes (supervivencia global a 2 años del 75 %).

En relación con la respuesta al tratamiento, hubo un mayor porcentaje de pacientes que obtuvieron una respuesta parcial (39,5%); el 39,4% tuvo una respuesta igual o mejor a una muy buena respuesta parcial (VGPR). Por otro lado, la frecuencia de recaída fue del 52,6%. Prashant et al.³⁵ determinaron que el régimen VCD es una combinación excelente y se ha convertido en el régimen preferido de primera línea. El VCD ha mostrado altas tasas de respuesta, 61% \geq VGPR, superior a lo observado en el presente estudio; sin embargo, se debe tener en cuenta que el 10,52% de los pacientes no recibió este régimen de tratamiento como elección de primera línea o no alcanzó a recibir tratamiento para la enfermedad.

Por otro lado, la mediana de supervivencia global fue de 59,2 meses, mientras que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 34 meses, lo que difiere de lo encontrado por Abello et al.²⁶ en cuyo estudio las

tasas de supervivencia fueron más prolongadas (mediana en la supervivencia global de 88 meses y supervivencia libre de progresión de 62 meses) pese a que la mayoría de estos pacientes también fueron tratados con protocolos de triplete basados en bortezomib (79%) junto con ciclofosfamida o talidomida. No obstante, es preciso tener en cuenta que el seguimiento de los pacientes de dicho estudio fue de aproximadamente 5 años, por lo que si se hubieran seguido durante un tiempo más prolongado, es posible que se hubieran obtenido mayores tasas de una supervivencia global y de supervivencia libre de progresión.

Estos índices, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, se evaluaron frente a variables como sexo, tipo de inmunoglobulina, insuficiencia renal, trasplante, ISS y porcentaje de células plasmáticas por citometría de flujo; sin embargo, ninguna de estas presentó diferencias estadísticamente significativas. Cabe anotar que la significancia estadística está relacionada con el tamaño de la muestra, por lo que esta es una limitante del estudio; pese a lo anterior, los resultados obtenidos mantienen una concordancia con la literatura reportada cuando se realiza la correlación clínica.

Tanto para mujeres como para hombres se registró una mediana de supervivencia global de 59,2 meses, comparado con lo encontrado por Boyd et al.³⁶ quienes observaron diferencias en la supervivencia al comparar ambos sexos: en mujeres la mediana de supervivencia global fue de 44,8 meses, mientras que en hombres fue de 49,9 meses. No obstante, al igual que en nuestro estudio, encontraron una tendencia hacia una supervivencia libre de progresión deteriorada para las mujeres (mediana de 16,0 meses en las mujeres frente a 19,9 meses en los hombres), argumentando que existe un deterioro moderado de la supervivencia asociado al género femenino. De la misma forma, estos autores³⁶ identificaron una asociación con la prevalencia de daños genéticos adversos; la $t(4; 14)$ fue del 14,7% en mujeres vs. 9,3% en hombres, y la $t(14; 16)$ fue del 5,7% en mujeres vs. 1,6 % en hombres.

Por su parte, los pacientes con ISS I, II, y III, tuvieron una supervivencia global similar, con una mediana de supervivencia global para el ISS I e ISS III de 59,2 meses. Al mismo tiempo, los pacientes con ISS II tenían una mediana de supervivencia global de 58,8 meses, diferente a lo expuesto por Greipp et al.⁵ quienes afirman que el ISS I presentó una mediana de supervivencia global de 62 meses, el ISS II de 44 meses y el ISS III una de 29 meses. En este estudio, los pacientes que tenían un ISS I y aquellos con un ISS III tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión no alcanzada frente a los pacientes que tenían un ISS II con una mediana de supervivencia libre de progresión de 18 meses. En estos resultados pudo influir el tamaño de la muestra y el número de casos censurados de acuerdo con el estadio clínico.

La supervivencia libre de progresión en pacientes con insuficiencia renal fue de 52,4 meses vs. la de pacientes que no presentaban insuficiencia renal, que fue de 51,5 meses. Aunque estos resultados no presentan diferencia estadísticamente significativa, en el estudio se observó una mortalidad del 57% en los pacientes con insuficiencia renal vs. aquellos sin insuficiencia renal que presentaron una mortalidad del 32%. La insuficiencia renal se ha asociado con mayor carga tumoral, enfermedad más agresiva y aumento de la mortalidad, lo que confiere un mal pronóstico. Es así como Eleftherakis et al.³⁷ reportaron una mediana de supervivencia en pacientes con y sin insuficiencia renal de 19,5 vs. 40,4 meses respectivamente, ($p < 0,001$).

Se observó, adicionalmente, que aquellos con valores de lactato deshidrogenasa aumentada tuvieron supervivencia global (54,3 meses) y supervivencia libre de progresión (26,5 meses) menores que las de los pacientes con lactato deshidrogenasa con valores normales, debido a que el aumento de esta última se correlaciona con mayor agresividad de la enfermedad, alta tasa de proliferación y presencia de masa tumoral²⁹. Estos resultados concuerdan con los de Gu et al.²⁹, quienes evaluaron 105 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados y reportaron que el grupo con valores de lactato deshidrogenasa alta tuvo una supervivencia

global significativamente más corta (15,5 meses), en comparación con el grupo de lactato deshidrogenasa normal (52,5 meses); en este mismo estudio, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 12,0 meses frente a 24 meses, respectivamente.

La mediana de supervivencia global en pacientes con IgG e IgA fue de 59 meses y los pacientes con cadenas livianas tuvieron una supervivencia global menor de 34,9 meses. Greipp et al.⁵ observaron que los pacientes con cadenas livianas solamente tenían una supervivencia global más baja (35 meses) que aquellos que tenían IgG e IgA (49 meses y 40 meses, respectivamente). En nuestro estudio, los pacientes con IgA tienen una supervivencia libre de progresión menor (32,3 meses) que aquellos con IgG y cadenas ligeras, que tenían una supervivencia libre de progresión no alcanzada. Así mismo, Jaksic et al.³⁸ encontraron que los pacientes con $t(4;14)$ positivos tenían un predominio del isotipo IgA (52,6%) en comparación con los pacientes $t(4;14)$ negativos (17,7%); además, asociaron la peor supervivencia de los pacientes con IgA a una menor supervivencia libre de progresión.

La supervivencia global en pacientes con ASCT fue de 59,2 meses, la cual fue un poco más prolongada que la de aquellos que no recibieron ASCT que fue de 56,1 meses. El 31% alcanzó una remisión completa tras el trasplante, diferente a lo encontrado en el estudio de Li y et al.³⁹, en el que, luego de evaluar la supervivencia global después del ASCT en 30 pacientes en un hospital en China, determinaron que cerca del 60% tuvo remisión completa tras el trasplante, con una mediana de supervivencia de 29,8 meses. La diferencia entre el estudio de Li et al.³⁹ y el nuestro, puede deberse al manejo de la terapia del paciente, factores como la aplicación de la quimioterapia, el estadio avanzado de la enfermedad o la eficiencia del trasplante.

La supervivencia global y el porcentaje de células plasmáticas por citometría de flujo tuvieron una correlación estadísticamente significativa ($p = 0,036$).

Se observó que a medida que aumenta el porcentaje de células plasmáticas, disminuye el tiempo de supervivencia de los pacientes, fenómeno que también se evidenció en el estudio Al Saleh et al.⁴⁰ en el que se evaluó una cohorte de 1.426 pacientes, y se reportó que aquellos que tenían un porcentaje de células plasmáticas en medula ósea mayor o igual al 60% tenían una mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global más corta, que parecía ser independiente de los factores de riesgo convencionales, como la edad y el R-ISS; en este estudio los pacientes tenían una estimación de su porcentaje de células plasmáticas mediante la evaluación del mielograma y la biopsia. Los datos de citometría de flujo de los resultados de medula ósea solo se usaron si el porcentaje de las células plasmáticas en medula ósea era más alto usando este método.

En cuanto al modelo de regresión lineal múltiple, las variables que presentaron un valor importante al predecir la supervivencia fueron el porcentaje de células plasmáticas, el trasplante de medula ósea y la edad, las cuales han demostrado tener un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple^{29,40}.

El modelo de regresión lineal múltiple se cumple, por lo que, desde el punto de vista matemático, está bien construido y predice la supervivencia de un paciente con mieloma múltiple en un 40%. Este modelo se puede mejorar recolectando información de forma más confiable en lo que se refiere a aumentar el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento de los pacientes, así como a tener mayor disponibilidad de información clínica de los pacientes.

Conclusiones

En la población estudiada, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron menores en aquellos con lactato deshidrogenasa aumentada frente a los que obtuvieron valores normales. De otra forma, aunque la insuficiencia renal no presentó asociación estadísticamente significativa con la supervivencia, resultado que pudo estar supeditado al

tamaño de la muestra, la mortalidad en el grupo de individuos con insuficiencia renal fue mayor con respecto al grupo de individuos que no presentaban tal condición. La insuficiencia renal se ha asociado con enfermedad más agresiva y con un aumento de la mortalidad, características que confieren un mal pronóstico.

Quienes cursaron con aumento de la IgA, tenían una supervivencia libre de progresión menor a la de aquellos que tenían aumento de otro tipo de inmunoglobulina.

El porcentaje de células plasmáticas por citometría de flujo fue el único marcador que tuvo una correlación estadísticamente significativa con la supervivencia global; al incrementar el porcentaje de células plasmáticas, disminuye el tiempo de supervivencia de los pacientes. Sin embargo, cuando se construyó el modelo de regresión lineal múltiple, las variables que presentaron un valor importante al predecir la supervivencia fueron el porcentaje de células plasmáticas, el trasplante de medula ósea y la edad.

Entre las historias clínicas, el sistema de estadificación pronóstico más utilizado fue el ISS; se encontró que pocos pacientes estaban clasificados con el R-ISS debido a que no se contaba con información necesaria para realizarlo, lo que dificultó una mejor evaluación del pronóstico del paciente.

De acuerdo con la revisión de la literatura, se sabe que en Colombia la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión del mieloma múltiple continúan en proceso de conocimiento, al igual que lo hace el efecto que tienen los estándares actuales del tratamiento del mieloma múltiple en la tasa de supervivencia. Por consiguiente, es importante generar nuevos estudios que consoliden la información y precisen los hallazgos, de modo que sirvan de base para intervenciones que mejoren el manejo del paciente con mieloma múltiple en el contexto colombiano.

Fortalezas y limitaciones

El valor del estudio se basa en que es uno de los pocos en nuestro medio

sobre la epidemiología y las características de los pacientes con mieloma múltiple, de modo que aporta información del comportamiento de la enfermedad en el contexto regional (Antioquia-Colombia), y construye, así, bases que pueden generar preguntas y desafíos para nuevos estudios.

Entre las limitaciones se destaca el bajo tamaño de la muestra ($n = 38$). Cabe anotar que la significancia estadística está relacionada con el tamaño de la muestra; sin embargo, los datos observados permitieron realizar correlación clínica. Es preciso, no obstante, tener en cuenta que el mieloma múltiple es una entidad que cada día se diagnostica de manera más temprana gracias a las nuevas ayudas diagnósticas. Se observó, adicionalmente, que se carece de algunos datos que son necesarios para realizar correlación de marcadores con la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, lo cual sugiere que se deben estandarizar las pruebas requeridas para un buen diagnóstico.

Finalmente, es importante buscar estrategias que permitan aumentar el número de pacientes analizados en futuros estudios con datos más completos que generen más preguntas de investigación.

Bibliografía

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719-34. DOI: 10.1002/ajh.24402.
3. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. *Semin OncolNurs.* 2017;33(3):225-236. DOI: 10.1016/j.soncn.2017.05.012.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin [Internet].* 2018 [consultado 10 Apr 202]; 68(6):394-424. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
6. Sasaki K, Lu G, Saliba RM, Bashir Q, Hosing C, Popat U, et al. Impact of *t(11;14)(q13;q32)* on the outcome of autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(8):1227-32. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.05.017.
7. An G, Xu Y, Shi L, Zou D, Deng S, Sui W, et al. *t(11;14)* multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome. *Leuk Res.* 2013;37(10):1251-7. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.06.020.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma:

a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87(1):78-88. DOI: 10.1002/ajh.22237.

10. Morgan GJ, Rasche L. Haematological cancer: Where are we now with the treatment of multiple myeloma? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(8):461-2. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.82.

11. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, De la Peña-Celaya A, García-Fernández L, Herrera-Olivares W, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex*. 2015;16(4):306-32.

12. Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleyne A, Yon E, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood*. 2015;126(25):2713-9. DOI: 10.1182/blood-2015-06-650242.

13. Ranero S, Bove V, Villano F, Díaz L, Riva E. Efectividad del tratamiento con bortezomib en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital de Clínicas en el período 2009-2016. *Rev. Méd Urug*. 2018 [Internet]; 34(4). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902018000400048&lng=es. <http://dx.doi.org/10.29193/rmu.34.4.3>.

14. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, Berg D, Brent L, Dollar L, Chari A. Treating multiple myeloma patients with oral therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(5):243-51. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.024.

15. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252-62. DOI: 10.1038/leu.2017.329.

16. Sevcikova S, Minarik J, Stork M, Jelinek T, Pour L, Hajek R. Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions. *Blood Rev.*2019;36:32-9. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.002.
17. Fiala MA, Finney JD, Liu J, Stockerl-Goldstein KE, Tomasson MH, Vij R, Wildes TM. Socioeconomic status is independently associated with overall survival in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(9):2643-9. DOI:10.3109/10428194.2015.1011156.
18. Hungria VTM, Lee JH, Maiolino A, de Queiroz Crusoe E, Martinez G, Bittencourt R, et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Ann Hematol.* 2019;98(4):941-949. DOI: 10.1007/s00277-019-03602-4.
19. Peña C, Riva E, Schutz N, Tarín-Arzaga L, Martínez-Cordero H, Bove V, et al. Different outcomes for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients in Latin America according to the public versus private management: a GELAMM study. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(13):3112-9. DOI: 10.1080/10428194.2020.1804558.
20. Andriandi, Kamal AF. Survival rate of multiple myeloma patients in Indonesia: A retrospective study in multiple myeloma at a single institution. *Ann Med Surg (Lond).*2019;41:11-5. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.03.011.
21. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-8. DOI: 10.1038/leu.2013.313.
22. Rajkumar SV, Buadi F. Multiple myeloma: new staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(4):665-80. DOI: 10.1016/j.beha.2007.10.002.
23. Ohnsen HE, Klausen TW, Boegsted M, Lenhoff S, Gimsing P, Christiansen I, et al. Improved survival for multiple myeloma in Denmark based on autologous stem cell transplantation and novel drug therapy in

collaborative trials: analysis of accrual, prognostic variables, selection bias, and clinical behavior on survival in more than 1200 patients in trials of the nordic myeloma study group. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10(4):290-6. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.060.

24. Richardson PG, Laubach J, Gandolfi S, Facon T, Weisel K, O'Gorman P. Maintenance and continuous therapy for multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):751-64. DOI: 10.1080/14737140.2018.1490181.

25. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* 2019;37(Suppl 1):62-5. DOI: 10.1002/hon.2586.

26. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, Herrera JM, et al. Real-world evidence of epidemiology and clinical outcomes in multiple myeloma, findings from the registry of hemato-oncologic malignancies in Colombia, observational study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;12(0). (in press) DOI: 10.1016/j.clml.2021.12.09.

27. Maiolino A, Neto J, Leite L, Seguro F, Braga W, Zanella K, et al. Unmet needs in multiple myeloma in Brazil from physicians' perspective — barriers in quality of life and disease management. *J Bras Econ da Saúde.* 2018;10(2):165-71.

28. Curado MP, Oliveira mieloma múltiple, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.* 2018;7(5):2101-8. DOI: 10.1002/cam4.1347.

29. Gu Y, Yuan YH, Xu J, Shi QL, Qu XY, Guo R, et al. High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017;8(29):48350-61. DOI:10.18632/oncotarget.16237.

30. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Ann Hematol.* 2017;96(1):65-72. DOI: 10.1007/s00277-016-2866-9.

31. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia*. 2019;33(10):2343-57. DOI: 10.1038/s41375-019-0561-2.
32. Fujisawa M, Suehara Y, Fukumoto K, Takeuchi M, Matsue K. Changes in survival rate of multiple myeloma after the introduction of bortezomib: a single institutional experience over 20 years. *Ann Hematol*. 2016;95(1):63-72. DOI: 10.1007/s00277-015-2522-9.
33. Ricciuti G, Falcone A, Cascavilla N, Martinelli G, Cerchione C. Autologous stemcell transplantation in multiple myeloma. *Panminerva Med*. 2020;62(4):220-4. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.04114-2.
34. Saini NY, Patel R, Varma A, Bashir Q, Delgado R, Rondon G, et al. Melphalan- based autologous transplant in octogenarian multiple myeloma patients. *Am J Hematol*. 2019;94(1):E2-E5. DOI: 10.1002/ajh.25310.
35. Kapoor P, Ramakrishnan V, Rajkumar SV. Bortezomib combination therapy in multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2012;49(3):228-42. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2012.04.010.
36. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada G, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1703-7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0157.
37. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(2):337-41. DOI: 10.1080/10428190601126602.
38. Jaksic W, Trudel S, Chang H, Trieu Y, Qi X, Mikhael J, et al. Clinical outcomes in *t(4;14)* multiple myeloma: a chemotherapy-sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7069-73. DOI: 10.1200/JCO.2005.17.129.
39. Li J, Zhu Y. Survival analysis of multiple myeloma patients after

autologous stem cell transplantation. *Stem Cell Investig.* 2019;6:42. DOI: 10.21037/sci.2019.10.05.

40. Abdullah S, Al Saleh, Parmar HB, Visram A, Muchtar E, Buadi FK, et al. Increased bone marrow plasma-cell percentage predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. Published in final edited form as: *ClinLymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(9):596-601. DOI: 10.1016/j.clml.2020.03.012.